Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.
(Direktor: Geheimrat Professor Dr. Heffter.)

Vergleichende Untersuchungen über die hämolytische Wirkung einiger Chlorderivate des Methans, Äthans und Äthylens.

NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Berlin.

Von

Walther Plötz
Arzt
aus Halle (Saale).

Tag der Promotion: 11. November 1919.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin.

Dekan: Professor Dr. Rubner.
Referent: Professor Dr. Heffter.

Meinem verewigten Vater
Meiner lieben Mutter

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154014_0261

Das Bekanntwerden mehrfacher Todesfälle bei der Anwendung des Chloroforms als allgemeines Anästhetikum hatte seit seiner Einführung in die ärztliche Praxis durch Simpson im Jahre 1847 für lange Zeit immer von neuem den Wunsch nach einem qualitativ gleichwertigen Körper von weniger toxischer Wirkung wach erhalten. In dieser Hoffnung wurden zahlreiche chemische Verwandte unter den Chlor- und Bromderivaten des Methans und Äthans versucht: unter ihnen nenne ich das Dichlormethan, Äthylenchlorid und Äthylidenchlorid. Jene Verbindungen decken sich nach Eigenschaften und pharmakologischer Wirkung im wesentlichen mit dem Chloroform. Wenn die Chloroformnarkose auch heute noch in seltenen Ausnahmen tödlich verläuft, so müssen diese Ausgänge, wie sie besonders bei Beginn der Narkose ohne befriedigende Erklärung beobachtet werden, wohl als unvermeidliche Zufälle hingenommen werden. Andererseits haben gerade die so gefürchteten toxischen Wirkungen des Chloroforms zu vielen eingehenden Studien Anlaß gegeben, und der genauen Würdigung ihrer Ergebnisse, verbunden mit einer stetig verfeinerten Technik, ist es zu danken, wenn im allgemeinen heutzutage die Gefahren bei der Anwendung des Chloroforms zur allgemeinen Anästhesie

als beseitigt gelten können. Nicht zum wenigsten ist dieser Umstand, daß man es gelernt hat, die üblen Zufälle bei der Narkose hintanzuhalten, auch die Ursache dafür, daß das Chloroform den Wettstreit mit immer neu auftauchenden Konkurrenzprodukten stets zu seinen Gunsten entschied.

Dagegen ist um die Wende dieses Jahrhunderts von der chemischen Industrie die praktische Brauchbarkeit einiger chlorierter Kohlenwasserstoffe für besondere technische Bedürfnisse erkannt, und ihre spezifisch nützlichen Eigenschaften haben ihnen sehr bald ein ausgedehnteres Anwendungsgebiet geschaffen. Sie haben sich in der Extraktionstechnik, in der Lack- und Farbenindustrie, sowie als Lösungsmittel für Fette, Öle, Harze u. dgl. eingeführt. Von der sozialen und fabrikhygienischen Seite betrachtet, beanspruchen diese Körper bei ihrer größeren oder geringeren Schädlichkeit für den Organismus auch erneutes wissenschaftliches Interesse. Ich habe unter diesem Gesichtspunkte einige der hierher gehörigen Körper in ihrem Verhalten gegen rote Blutkörperchen untersucht. Es sollte speziell die hämolytische Wirkung der hier in Frage kommenden Chlorverbindungen verglichen und festgestellt werden, ob die Zahl der Halogenatome im Molekül die hämolytische Wirkung erhöht. In bezug auf die narkotische Wirkung wird allgemein angenommen, daß mit dem Eintritt von Chloratomen in das Molekül ihre Wirksamkeit auf das Zentralnervensystem zunimmt. So schreibt z. B. S. Fränkel[1]): „Die narkotische Wirkung des Chloroforms ist chemisch lediglich auf den Chlorgehalt zu beziehen; auch eine vergleichende Betrachtung der folgenden Reihe beweist dies:

Methan CH_4 ist wirkungslos,
Methylchlorid CH_3Cl schwach narkotisch,
Methylenbichlorid CH_2Cl_2 stärker narkotisch,
Chloroform $CHCl_3$ narkotisch,
Tetrachlorkohlenstoff CCl_4 narkotisch.

In dieser Reihe steigt die Intensität der narkotischen Wirkungen und ebenso die Nachhaltigkeit derselben mit der Zunahme der Chloratome.“

---

[1]) Sigmund Fränkel, Die Arzneimittelsynthese, 4. Aufl. Berlin 1919, 455.

Ich stelle zunächst das, was in der Literatur über die hier untersuchten Körper bekannt und für meine Arbeit von einigem Wert ist, kurz voran.

Das Dichlormethan oder Methylenchlorid CH_2Cl_2 stellt sich dem Chloroform unmittelbar zur Seite. 1867 wurde es von Richardson[1]) als Anästheticum empfohlen und längere Zeit in England dem Chloroform vorgezogen. Reines Methylenchlorid wurde zuerst von Pannhoff[2]) untersucht. Methylenchlorid ruft analog dem Chloroform ein Exzitationsstadium hervor und wirkt verlangsamend auf Atmung und Herzaktion, jedoch mit dem Unterschiede, daß diese deletäre Wirkung beim Chloroform sich schneller und stärker ausprägt. Das Dichlormethan wird aus Chloroform durch reduzierende Mittel (meist Zink) dargestellt, indem man allmählich Salzsäure auf ein Gemisch von Zink, Alkohol und Chloroform auffließen läßt. Die Reaktion geht in der Hauptsache vor sich nach der Gleichung:

$$2\,CHCl_3 + 2\,H + Zn = 2\,CH_2Cl_2 + ZnCl_2.$$

Der Alkohol dient nur dazu, um eine allzu stürmische Einwirkung des Wasserstoffs in statu nascendi zu vermeiden: $Zn + 2\,HCl = ZnCl_2 + 2\,H$.

Das Dichlormethan bildet eine farblose, chloroformartig riechende Flüssigkeit vom spez. Gew. 1,3222, ihr Siedepunkt liegt bei 40 bis 41°.

Simpson[3]) entdeckte die anästhesierende Eigenschaft des Tetrachlormethans (Tetrachlorkohlenstoff), CCl_4. Nach Untersuchungen von Smith[4]), Sansom und Nunneley[5]) soll es für leichte Narkosen brauchbar sein, bei längerer Anwendung gefährlich werden, da seine therapeutische Wirkungsbreite zu gering ist. Während es Heuslers[6]) Angaben zufolge für die Atmung besonders gefährlich ist, beobachteten die Engländer vornehmlich Herzwirkung. In der Technik findet es Verwendung vorwiegend als Lösungsmittel. K. B. Lehmann[7]) berichtet 2 Fälle, die bei seiner Verwendung toxische Wirkungen veranlaßt haben. Der Symptomenkomplex bei Intoxikationen ähnelt durchaus dem nach Chloroform beobachteten. Tetrachlormethan ist teilweise unter dem Namen „Benzinoform“ im Handel. Die fabrikmäßige Darstellung erfolgt nach zwei Methoden. Entweder leitet man Chlor in Schwefelkohlenstoff

---

[1]) Richardson, Med. Times and Gaz. **1867**, Nr. 908, zitiert n. Hermann, Lehrb. d. experim. Toxikologie. Berlin 1874, 277.

[2]) W. Panhoff, Inaug.-Diss. Leipzig 1881.

[3]) Simpson, Med. Times **1865**, Nr. 807, zitiert nach Hermann, Lehrb. d. experim. Toxikologie. Berlin 1874, 277.

[4]) Protheroe Smith, Lancet **1867**, 792, zitiert n. A. J. Kunkel, Handb. d. Toxikologie. Jena 1899, 452.

[5]) Sanson u. Nunneley, Brit. med. Journ. **1867**, Nr. 349, zitiert n. Hermann, Lehrb. d. experim. Toxikologie. Berlin 1874, 277.

[6]) O. Heusler, Inaug.-Diss. Bonn 1891.

[7]) K. B. Lehmann, Arch. f. Hygiene **74**, 4, 1911.

und trennt das entstehende CCl_4 und S_2Cl_2 durch fraktionierte Destillation oder man gewinnt es nach der Formel

$$CS_2 + 2S_2Cl_2 (+ Fe) = CCl_4 + 3S_2,$$

wobei das Eisen nur als Kontaktsubstanz wirksam ist. Beide Verfahren bieten nach Lehmanns Mitteilungen (a. a. O.) im chemischen Großbetriebe keine Schädigungen für die Arbeiter. Das Tetrachlormethan ist eine wasserhelle Flüssigkeit von chloroformähnlichem Geruch, die bei 76 bis 77° siedet. Sein spezifisches Gewicht beträgt 1,5947.

Äthylidenchlorid $CH_3 \cdot CHCl_2$ ist auch am Menschen als Inhalationsanästheticum versucht worden. Indessen ist der angeblich geringen Herzwirkung gegenüber dem Chloroform widersprochen. Die hierdurch beobachteten üblen Zufälle und die starke Exzitation haben das Mittel wieder in Vergessenheit geraten lassen. Über die technische Verwendung dieses Körpers ist in der Literatur nichts bekannt. Er wird jetzt als Nebenprodukt bei der Chloralbereitung gewonnen. Sein spezifisches Gewicht beträgt 1,1750, der Siedepunkt liegt bei 59°.

Isomer mit diesem Körper ist das symmetrische Dichloräthan oder Äthylendichlorid $CH_2Cl \cdot CH_2Cl$, das sich von dem vorigen nicht nur durch seinen Aufbau, sondern auch in seinen Eigenschaften und Wirkungen unterscheidet. Der Dampf des Dichloräthan verursacht Hornhauttrübungen[1]). Die Darstellung erfolgt aus Äthylen und Chlor. Spezifisches Gewicht = 1,2521. Die farblose chloroformartig riechende Flüssigkeit siedet bei 83,5°.

Von besonderer Bedeutung ist das Acetylentetrachlorid oder Tetrachloräthan, $CHCl_2 \cdot CHCl_2$. Diese teils chloroform- und mehr campherartige Flüssigkeit siedet bei 147°, hat ein spezifisches Gewicht von 1,6002 und wird dargestellt aus Acetylen und Chlor unter Verwendung von Eisen als Kontaktsubstanz: $C_2H_2 + Cl_4 = C_2H_2Cl_4$. Seines hohen Siedepunktes wegen eignet es sich nicht für Extraktionszwecke. Hingegen steht es als Lösungsmittel für Harze, Kautschuk in seinen technisch besonders wertvollen Eigenschaften bis jetzt unübertroffen da und dient, da es weder brennbar noch explosiv ist, als Ersatz für das feuergefährliche Benzin, Benzol, Terpentin usw. zur Herstellung von Lacken. Diese mittels Acetylentetrachlorid hergestellten Lacke lassen sich nach den Mitteilungen Lederers[3]) „ausgezeichnet auftragen und verstreichen, ohne dabei Ränder und Streifen zu bilden; sie decken vorzüglich und liefern, selbst bei feuchter Atmosphäre verdunstet, dauerhafte Schichten von hohem Glanz". Zur Auflösung der Zelluloseacetate, die ein Imprägnierungsmittel „*κάτ ἐξοχῆν*" für Stoffe aller Art darstellen und sich deshalb in hervorragender Weise für die Herstellung wasserdichter Überzüge eignen, kommt neben dem Acetylentetrachlorid ausschließlich das Chlo-

---

[1]) R. Dubois, Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. **107**, 482 1888; **108**, 191, 1889.

[2]) Panas, ebendas. **107**, 921, 1888.

[3]) Leonh. Lederer, Chem. Centralbl. **2**, 1544, 1906.

roform in Frage. Außer seinem hohen Preise verlangt es besondere Schutzvorrichtungen für die Arbeiter, während der hohe Siedepunkt von 147° beim Acetylentetrachlorid ein offenes Arbeiten mit diesem Körper als unschädlich gestatten sollte. Vor allem aber schädigte bei den chloroformenthaltenden Lacken die niedergeschlagene Luftfeuchtigkeit Haltbarkeit und Glanz der erzielten Lackschicht.

Hatte Lehmann in seinen „experimentellen Studien über den Einfluß technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus“ schon 1911 eine sehr viel größere Giftigkeit des Tetrachloräthans gegenüber anderen gechlorten Kohlenwasserstoffen gefunden und gerade das offene Hantieren[1]) mit diesem Körper nach dem Begriff der ein- und zweiphasigen Giftigkeit an der Narkose gemessen als 3- bis 4mal so gefährlich berechnet wie das mit Perchloräthylen — nach anderer Angabe[2]) wirkt es doppelt so stark narkotisch wie Trichloräthylen; Veley[3]) hat seine Giftigkeit 4mal so groß gefunden wie die des Chloroforms, — so nahm die Industrie diese Erfahrungen nicht zum Anlaß, trotz nachgewiesener Gefährlichkeit auf ein Mittel zu verzichten, für das nach ihrer Kenntnis ein gleichwertiger Ersatz nicht vorhanden war. Das um so mehr, als es sich in der Flugzeugtechnik um einen Zweig unserer Industrie handelte, der kurz vor und besonders im Anfange des Krieges ausschlaggebende Bedeutung hatte. In den Flugzeugfabriken wurden nach Grimms[4]) Feststellungen Flügel und teilweise auch Körper der Flugzeuge mit Stoff bespannt und auf diese Flächen ein Lack, eben eine in Acetylentetrachlorid gelöste Zelluloseverbindung, aufgetragen. Der Lack „imprägnierte den Stoff vollständig, bildete eine glatte Oberfläche, was zur Vermeidung jeder unnötigen Reibung beim Durchschneiden der Luft notwendig ist, und bewirkte Wetterbeständigkeit, Wasser- und Luftundurchlässigkeit“. Diese zu jener Zeit umfangreiche Verwendung des Acetylentetrachlorids führte 1914 zu den ersten bekannt gewordenen gewerblichen Vergiftungen durch diesen Körper. Wie Grimm (a. a. O.) berichtet, waren damals in einer der größten Flugzeugfabriken von 15 mit dem Imprägnieren unmittelbar beschäftigten Lackierern alle bis auf einen Mann krank. Zwei von diesen starben sogar infolge der Einwirkung des Acetylentetrachlorids. Mit Bezug auf einen dieser Fälle sagt Grimm: „Es ist besonders bezeichnend für die Giftigkeit der Substanz, daß ein zweimaliges Arbeiten von je 2 Wochen mit einem dazwischen liegenden Intervall von 14 Tagen genügt hat, um den Mann nach einem Monat zu töten“.

---

[1]) K. B. Lehmann, Arch. f. Hygiene **74**, 59, 1911.

[2]) Chemische Fabriken Griesheim-Elektron-Frankfurt a. M., Acetylentetrachlorid und seine Derivate als Lösungs- und Extraktionsmittel. Chem.-Zeitg. **21**, 256, 1908.

[3]) Veley, Proc. Roy. Soc., London 1910, Jan.

[4]) V. Grimm, A. Heffter und G. Joachimoglu, Gewerbliche Vergiftungen in Flugzeugfabriken, Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin und öffentl. Sanitätswesen **48**, 2. Suppl., 161, 1914.

Diese Beobachtungen in praxi haben Heffter und Joachimoglu (a. a. O.) zu eingehenderen Versuchen zur Kenntnis der bis dahin wenig studierten pharmakologischen Wirkung des Tetrachloräthans angeregt. Es zeigten sich hierbei stets die gleichen Vergiftungssymptome, gleichgültig, ob die giftigen Dämpfe eingeatmet oder der flüssige Körper subcutan injiziert wurde. Gleichzeitig wurde die Möglichkeit einer percutanen Aufnahme des Giftes wahrscheinlich gemacht. Von der Narkose abgesehen, ist die Giftwirkung im besonderen gekennzeichnet durch Gewichtsabnahme bis zu 30% des Körpergewichts bei Beginn des Tierversuches, durch Erbrechen, Durchfälle, das regelmäßige Auftreten von Eiweiß und Gallenfarbstoff im Harn, bisweilen auch von Hämoglobinurie. Das Blut ist im Sinne der Oligocythämie verändert. Aus den Sektionsbefunden ist die starke Fettinfiltration der Leber und Blutungen in den verschiedensten Organen (Magen, Darm, Blasenschleimhaut, Herzmuskulatur) bemerkenswert. Heffter und Joachimoglu kommen zu dem Ergebnis, daß das Tetrachloräthan ein Stoffwechselgift ist, das zu intensiven Organverfettungen führt, in seiner pharmakologischen Wirkung dem Chloroform sehr ähnlich ist und sich im wesentlichen nur quantitativ unterscheidet. Nach ihnen wirkt es 7,6mal stärker hämolysierend als Chloroform.

Hexachloräthan, $CCl_3 \cdot CCl_3$, ist ein krystallinischer Körper von campherartigem Geruch. Der Schmelzpunkt liegt bei 185°, sein spezifisches Gewicht beträgt 2,091. Die Substanz besitzt gegenwärtig mehr theoretisches Interesse. Ihre Darstellung erfolgt aus Tetrachlormethan, unter das bei 70° oberflächlich amalgamiertes Aluminium gebracht wird, oder durch Zusammenbringen von Chlor und Acetylen bei Quarzquecksilberlampenlicht (als Katalysator) und Anwendung von 400% der theoretisch berechneten Menge Chlor:

$$C_2H_2 + 8\ Cl = CCl_3 \cdot CCl_3 + 2\ HCl.$$

Das Acetylendichlorid, Dichloräthylen $\begin{matrix} CHCl \\ \| \\ CHCl \end{matrix}$ ist flüssig, chloroformähnlich riechend und siedet bei 55°. Spezifisches Gewicht = 1,25. Es wird durch Erhitzen von symmetrischem Tetrachloräthan mit Zinkstaub gewonnen:

$$CHCl_2 \cdot CHCl_2 + Zn = CHCl \cdot CHCl + ZnCl_2.$$

In der Medizin wird Acetylendichlorid als Dioform[1]) an Stelle des Chloroforms für die Narkose empfohlen, ist jedoch am Menschen noch nicht genügend geprüft.

Zwei letal verlaufene Fälle raten nach Fränkel zur Vorsicht. Technisch findet der Körper Verwendung als Lösungs- und Extraktionsmittel für Fette und Öle.

Als Konkurrenzprodukt des Tetrachlorkohlenstoffs wird das Tri-

---

[1]) Villinger, Arch. f. klin. Chir. **1907**, Nr. 3. — Wittgenstein, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **83**, 235, 1918.

chloräthylen $CHCl \cdot CCl_2$ hergestellt, das durch alkalische Verseifung aus Tetrachloräthan gewonnen wird:

$$C_2H_2Cl_4 + NaOH = NaCl + C_2HCl_3 + H_2O.$$

Der Körper wird in neuerer Zeit, da er weder brennbar noch explosiv und völlig ungefährlich ist, überall da empfohlen, wo die bisher gebräuchlichen, wegen ihrer Entzündlichkeit aber gefährlichen Lösungs- und Extraktionsmittel nicht verwendet werden dürfen. Deshalb wird es als Ersatz für Benzin, Benzol, Schwefelkohlenstoff u. a. in der Extraktionstechnik, für die Entfettung von Schaf- und Baumwolle, für chemische Wäschereien, zur Entfettung der Abfälle und Rückstände der Fisch-, Leder-, Leim- und Stearinindustrie sowie zur Gewinnung von Schwefel aus schwefelhaltigen Rückständen und zur Gewinnung von Ölen und Fetten aus Ölrückständen, Palmkernen, Raps und dergl. empfohlen.

Das Trichloräthylen ist eine leicht bewegliche chloroformähnliche Flüssigkeit, die bei 88° siedet. Sein spezifisches Gewicht beträgt 1,47. Nach angestellten Tierversuchen übertrifft die narkotische Wirkung des Trichloräthylens die des Tetrachlorkohlenstoffs um das Mehrfache[1]).

Perchloräthylen, Tetrachloräthylen C_2Cl_4 wird technisch durch alkalische Verseifung von Pentachloräthan dargestellt:

$$C_2HCl_5 + NaOH = C_2Cl_4 + NaCl + H_2O.$$

Die wasserklare Flüssigkeit hat eigenartigen, teils an Chloroform, teils an Campher erinnernden Geruch und siedet bei 121°. Spezifisches Gewicht = 1,619. Seine Giftigkeit ist nach Lehmanns (a. a. O.) Angabe gering. Verwendung findet es als Lösungsmittel für Fette und Öle sowie in der Extraktionstechnik vornehmlich für Stoffe, die höhere Temperaturen erfordern.

Dem Tetrachloräthan in Eigenschaften und Verwendung ähnlich ist das Pentachloräthan C_2HCl_5. Seine Darstellung geschieht in der beim Hexachloräthan bereits angegebenen Form, indem Chlor und Acetylen bei Quarzquecksilberlampenlicht zusammengebracht werden. Unter Anwendung von 110% der theoretisch berechneten Menge Chlor ergibt sich folgende Umsetzung:

$$C_2H_2 + CCl = CHCl_2 \cdot CCl_3 + HCl.$$

Der flüssige Körper siedet bei 159°, sein spezisches Gewicht beträgt 1,6926. Auch er dient vorwiegend als Lösungsmittel in der Lack- und Farbenindustrie und zur Entfettung von Metallgegenständen in der Metallindustrie.

Soweit über die Wirkungsweise dieser chemischen Körper Untersuchungen vorliegen, beschränken sie sich fast ausschließlich darauf, ihre Eigenschaften am Tierexperiment zu studieren

[1]) Chemische Fabriken Griesheim-Elektron-Frankfurt a. M., Acetylentetrachlorid und seine Derivate als Lösungs- und Extraktionsmittel, Chem.-Zeitg. **21**, 256, 1908.

und ihre eventuelle Gefährlichkeit aus der erkennbaren Schädigung wichtiger animaler Funktionen und der lebenswichtigen Vorgänge, Respiration und Herzaktion, herzuleiten. Daß damit ihre physiologische Wirkung sich nicht zu erschöpfen braucht, lehrt das Beispiel des Chloroforms. Seine Fähigkeit, Blut lackfarben zu machen, die den meisten Narkoticis der Fettreihe eigen ist, habe ich benutzt, um unter gleichen Bedingungen die obengenannten Körper in ihrem Verhalten gegen rote Blutkörperchen zu prüfen. Innerhalb jeder Versuchsreihe mußten sich so quantitative, untereinander vergleichbare Feststellungen über die Giftigkeit der untersuchten Verbindungen gewinnen lassen.

Die chemischen Körper wurden in ausreichender Reinheit von C. A. F. Kahlbaum, Berlin, und E. Merck, Darmstadt, bezogen. Das von Dr. Alexander Wacker zur Verfügung gestellte Trichloräthylen und Pentachloräthylen mußten, um eventuelle, für sich hämolytisch wirkende Verunreinigungen auszuschließen, vor dem Gebrauch durch einfache Destillation gereinigt werden.

Die Wasserlöslichkeit dieser Verbindungen ist durchgehend gering; sie war für einige von ihnen noch nicht bekannt. Soweit sie bereits bestimmt war, wurde sie unter Anlehnung an die Literaturangaben empirisch in der Weise gefunden, daß ein Liter destillierten Wassers mit einer abgemessenen Menge der betreffenden Substanz 2 Stunden lang geschüttelt und dann beobachtet wurde, ob diese vollkommen in Lösung gegangen war oder nicht. Mit vermehrter oder verminderter Menge wurden dann diese Versuche so lange wiederholt, bis die Grenzkonzentration erreicht war. Als Sättigungswert wurde die höchste, sich gerade noch klar lösende Menge an Substanz im Liter angenommen. Diese Ausgangslösungen wurden auf einen Kochsalzgehalt von 0,9 % gebracht und aus ihnen durch entsprechende Zusätze von NaCl-Lösung die aus den Tabellen (Spalte 1 und 2) ersichtlichen, stufenweise ansteigenden Verdünnungen hergestellt. Jedes Röhrchen enthielt 3 ccm Lösung (+ 1 ccm Blutkörperchenaufschwemmung). Beim Dichloräthylen (Tabelle XI) beträgt der Gehalt an Substanz ungefähr 1,0 ccm im Liter. Genau ließ er sich nicht ermitteln, da es sich bei ihm um einen leicht zersetzlichen Körper handelt. Beim Stehen

der Lösung erhielt ich stets einen geringen Niederschlag, der sich als Chlorverbindung erwies.

Zu meinen Hämolyseversuchen verwandte ich teils im Institut selbstgewonnenes Meerschweinchenblut, teils Rinderblut, das vom Schlachthof frisch bezogen wurde. Von dem defibrinierten Blut wurden 5 ccm durch sorgfältiges Zentrifugieren gewaschen und dann mit physiologischer Kochsalzlösung auf 100 ccm aufgefüllt. Jedem Röhrchen wurde 1 ccm dieser $5\,^0/_0$igen Blutverdünnung zugesetzt, das Röhrchen geschüttelt und nach 15′, 2^h und 24^h beobachtet.

Der Grad der während dieser Zeitabschnitte eingetretenen Hämolyse wurde danach beurteilt, ob die Schrift eines hinter den Reagensglasständer gehaltenen Zeitungsblattes mehr oder weniger deutlich erkannt werden konnte. Dementsprechend wurde die vollständige Lyse mit +++, die unvollständige Lyse mit ++ und eine leichte Lyse mit + bezeichnet.

Bei allen Versuchen betrug die Zimmertemperatur 18 bis 20°.

Tabelle I.

1. Versuch mit Dichlormethan CH_2Cl_2.

Meerschweinchenblut.

(28. VII. 1919.)

Siedepunkt = 40 bis 41°
Mol. Gew. = 84,94
Spez. Gew. = 1,322

NaCl-Lösung 0,9 % ccm	CH_2Cl_2-Lösg. 10 : 1000 ccm	Blut 5 % ccm	Konzentr. der Lösg. in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl[1]) Stalagm. I n. Traube	Tropfenzahl[2]) Stalagm. II n. Traube	Hämolyse nach 15′	Hämolyse nach 2^h	Hämolyse nach 24^h
—	3,0	1	0,99	0,117	18,74	52,46	—	+++	+++
0,5	2,5	1	0,83	0,097	18,63	—	—	+++	+++
1,0	2,0	1	0,66	0,078	18,35	—	—	—	+++
1,5	1,5	1	0,50	**0,058**	18,29	—	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,33	0,039	18,20	—	—	—	+
3,0	—	1	—	—	(18,02)	52,09	—	—	—

[1])[2]) Näheres über die in Spalte 6 und 7 zusammengestellten stalagmometrischen Versuche findet sich S. 28ff.

Tabelle II.

1. Versuch mit Chloroform $CHCl_3$.

Meerschweinchenblut.

(28. VII. 1919.)

Siedepunkt = 60 bis 62°
Mol. Gew. = 119,39
Spez. Gew. = 1,489

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$CHCl_3$-Lösg. 5:1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentr. der Lösg. in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl Stalagm. I n. Traube	Tropfenzahl Stalagm. II n. Traube	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,56	0,047	18,83	52,84	+	+++	+++
0,5	2,5	1	0,47	0,039	18,75	52,56	—	+++	+++
1,0	2,0	1	0,37	0,031	18,67	52,46	—	+	+++
1,5	1,5	1	0,29	**0,024**	18,59	52,37	—	—	++
2,0	1,0	1	0,19	0,016	18,46	52,30	—	—	+
3,0	—	1	—	—	(18,02)	(52,09)	—	—	—

Tabelle III.

1. Versuch mit Tetrachlormethan CCl_4.

Meerschweinchenblut.

(28. VII. 1919.)

Siedepunkt = 76 bis 77°
Mol. Gew. = 153,84
Spez. Gew. = 1,5947

NaCl-Lösung 0,9% ccm	CCl_4-Lösung 0,5:1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl Stalagm. II n. Traube	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,06	0,004	52,10	—	—	++
0,5	2,5	1	0,05	**0,0032**	—	—	—	++
1,0	2,0	1	0,04	0,0026	—	—	—	+++(?)
1,5	1,5	1	0,03	0,0020	—	—	—	—
3,0	—	1	—	—	52,09	—	—	—

Tabelle IV.

1. Versuch mit Äthylenchlorid $\begin{matrix}CH_2Cl\\|\\CH_2Cl\end{matrix}$.

Meerschweinchenblut.

(28. VII. 1919.)

Siedepunkt = 83,5°
Mol. Gew. = 98,95
Spez. Gew. = 1,2521

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_4Cl_2$-Lösg. 6,8 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentr. der Lösg. in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl Stalagm. I n. Traube	Tropfenzahl Stalagm. II n. Traube	Hämolyse nach 15′	Hämolyse nach 2h	Hämolyse nach 24h
—	3,0	1	0,64	0,065	19,62	54,32	—	+	+++
0,5	2,5	1	0,53	**0,054**	19,25	—	—	—	++
1,0	2,0	1	0,43	0,043	19,16	—	—	—	—
3,0	—	1	—	—	(18,02)	(52,09)	—	—	—

Tabelle V.

1. Versuch mit Äthylidenchlorid $\begin{matrix}CH_3\\|\\CHCl_2\end{matrix}$.

Meerschweinchenblut.

(28. VII. 1919.)

Siedepunkt = 59°
Mol. Gew. = 98,95
Spez. Gew. = 1,175

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_4Cl_2$-Lösg. 3,5 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl Stalagm. II n. Traube	Hämolyse nach 15′	Hämolyse nach 2h	Hämolyse nach 24h
—	3,0	1	0,31	0,031	52,32	—	+	+++
0,5	2,5	1	0,26	**0,027**	—	—	—	++
1,0	2,0	1	0,21	0,021	—	—	—	—
3,0	—	1	—	—	(52,09)	—	—	—

Tabelle VI.

1. Versuch mit Acetylentetrachlorid $\begin{matrix}CHCl_2\\|\\CHCl_2\end{matrix}$.

Meerschweinchenblut.

(28. VII. 1919.)

Siedepunkt = 147°
Mol. Gew. = 167,9
Spez. Gew. = 1,6002

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_2Cl_4$-Lösg. 1,25 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentr. der Lösg. in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl Stalagm. I n. Traube	Tropfenzahl Stalagm. II n. Traube	Hämolyse nach 15′	Hämolyse nach 2h	Hämolyse nach 24h
—	3,0	1	0,15	0,0089	18,95	53,77	+++	+++	+++
0,5	2,5	1	0,125	0,0075	18,78	—	—	+++	+++
1,0	2,0	1	0,10	0,006	18,70	—	—	+	+++
1,5	1,5	1	0,075	**0,0045**	18,64	—	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,05	0,003	18,60	—	—	—	+
3,0	—	1	—	—	(18,02)	(52,09)	—	—	—

Tabelle VII.

1. Versuch mit Hexachloräthan $\begin{matrix}CCl_3\\|\\CCl_3\end{matrix}$.

Meerschweinchenblut.

(28. VII. 1919.)

Schmelzp. = 185°
Mol. Gew. = 236,76
Spez. Gew. = 2,091

NaCl-Lösung 0,9% ccm	C_2Cl_6-Lösung 0,01 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentr. der Lösg. in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl Stalagm. I n. Traube	Tropfenzahl Stalagm. II n. Traube	Hämolyse nach 15′	Hämolyse nach 2h	Hämolyse nach 24h
—	3,0	1	0,0016	0,000066	18,16	52,26	—	—	+(?)
0,5	2,5	1	0,0013	0,000055	18,15	—	—	—	—
1,0	2,0	1	0,0010	0,000044	18,14	—	—	—	—
3,0	—	1	—	—	(18,02)	52,09	—	—	—

Tabelle VIII.

2. Versuch mit Dichlormethan CH_2Cl_2.

Frisches Rinderblut.

(27. IX. 1919.)

Siedepunkt = 40 bis 41°
Mol. Gew. = 84,94
Spez. Gew. = 1,3222

NaCl-Lösung 0,9% ccm	CH_2Cl_2-Lösung 10 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,99	0,117	++	+++	+++
0,5	2,5	1	0,83	0,097	+	+++	+++
1,0	2,0	1	0,66	0,078	—	+++	+++
1,5	1,5	1	0,50	0,058	—	+	+++
2,0	1,0	1	0,33	0,039	—	—	++
2,5	0,5	1	0,17	0,019	—	—	—
2,8	0,2	1	0,07	0,008	—	—	—
3,0	—	1	—	—	—	—	—

Tabelle IX.

2. Versuch mit Chloroform $CHCl_3$.

Frisches Rinderblut.

(27. IX. 1919.)

Siedepunkt = 60 bis 62°
Mol. Gew. = 119,39
Spez. Gew. = 1,489

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$CHCl_3$-Lösung 5 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,56	0,047	+	++	+++
0,5	2,5	1	0,47	0,039	—	+	+++
1,0	2,0	1	0,37	0,031	—	—	+++
1,5	1,5	1	0,29	0,024	—	—	++
2,0	1,0	1	0,19	0,016	—	—	+
2,5	0,5	1	0,09	0,008	—	—	—
2,8	0,2	1	0,04	0,003	—	—	—
3,0	—	1	—	—	—	—	—

Tabelle X.

2. Versuch mit Tetrachlormethan CCl_4.

Frisches Rinderblut.

(27. IX. 1919.)

Siedepunkt = 76 bis 77°
Mol. Gew. = 153,84
Spez. Gew. = 1,5947

NaCl-Lösung 0,9% ccm	CCl_4-Lösung 0,5 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,06	0,004	—	—	+++
0,5	2,5	1	0,05	0,0032	—	—	+++
1,0	2,0	1	0,04	0,0026	—	—	+++
1,5	1,5	1	0,03	0,0020	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,02	0,0013	—	—	++
2,5	0,5	1	0,01	0,0006	—	—	—
2,8	0,2	1	0,004	0,0003	—	—	—
3,0	—	1	—	—	—	—	—

Tabelle XI.

1. Versuch mit Acetylendichlorid $\begin{matrix}CHCl\\ \|\\ CHCl\end{matrix}$.

Frisches Rinderblut.

(27. IX. 1919.)

Siedepunkt = 55°
Mol. Gew. = 96,94
Spez. Gew. = 1,25

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_2Cl_2$-Lösg. ca. 1,0 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl Stalagm. II n. Traube	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,0094	0,0097	52,24	—	—	—
0,5	2,5	1	0,0078	0,0081	—	—	—	—
1,0	2,0	1	0,0063	0,0065	—	—	—	—
3,0	—	1	—	—	(52,09)	—	—	—

Tabelle XII.

1. Versuch mit Tetrachloräthylen $\begin{matrix}CCl_2\\ \|\\ CCl_2\end{matrix}$

Frisches Rinderblut.

(27. IX. 1919.)

Siedepunkt = 121°
Mol. Gew. = 165,84
Spez. Gew. = 1,619

NaCl-Lösung 0,9% ccm	C_2Cl_4-Lösung 0,05 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl Stalagm. II n. Traube	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,006	0,00037	52,20	—	—	—
0,5	2,5	1	0,0051	0,00031	—	—	—	—
3,0	—	1	—	—	(52,09)	—	—	—

Tabelle XIII.

2. Versuch mit Äthylenchlorid $\begin{matrix}CH_2Cl\\ |\\ CH_2Cl\end{matrix}$.

Frisches Rinderblut.

(27. IX. 1919.)

Siedepunkt = 83,5°
Mol. Gew. = 98,95
Spez. Gew. = 1,2521

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_4Cl_2$-Lösung 6,8 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,64	0,065	—	+++	+++
0,5	2,5	1	0,53	0,054	—	+	+++
1,0	2,0	1	0,43	0,043	—	—	+++
1,5	1,5	1	0,32	0,032	—	—	++
2,0	1,0	1	0,21	0,022	—	—	—
3,0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XIV.

2. Versuch mit Äthylidenchlorid $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CHCl_2 \end{matrix}$.

Frisches Rinderblut.

(27. IX. 1919.)

Siedepunkt = 59°
Mol. Gew. = 98,95
Spez. Gew. = 1,175

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_4Cl_2$-Lösung 3,5 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,31	0,031	—	+	+++
0,5	2,5	1	0,26	0,027	—	—	+++
1,0	2,0	1	0,21	**0,021**	—	—	+++
1,5	1,5	1	0,15	0,016	—	—	+
3,0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XV.

2. Versuch mit Acetylentetrachlorid $\begin{matrix} CHCl_2 \\ | \\ CHCl_2 \end{matrix}$.

Frisches Rinderblut.

(27. IX. 1919.)

Siedepunkt = 147°
Mol. Gew. = 167,9
Spez. Gew. = 1,6002

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_2Cl_4$-Lösung 1,25 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,15	0,0089	+	+++	+++
0,5	2,5	1	0,125	0,0075	—	++	+++
1,0	2,0	1	0,10	0,006	—	+	+++
1,5	1,5	1	0,075	0,0045	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,05	0,003	—	—	+++
2,5	0,5	1	0,025	**0,0015**	—	—	++
2,8	0,2	1	0,01	0,0006	—	—	—
3,0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XVI.

2. Versuch mit Hexachloräthan $\begin{matrix} CCl_3 \\ | \\ CCl_3 \end{matrix}$.

Frisches Rinderblut.

(27. IX. 1919.)

Schmelzp. = 185°
Mol. Gew. = 236,76
Spez.Gew. = 2,091

NaCl-Lösung 0,9% ccm	C_2Cl_6-Lösung 0,01 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,0016	0,000066	—	—	—
0,5	2,5	1	0,0013	0,000055	—	—	—
3,0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XVII.

3. Versuch mit Dichlormethan CH_2Cl_2.

Frisches Rinderblut.

(2. X. 1919.)

Siedepunkt = 40 bis 41°
Mol. Gew. = 84,94
Spez. Gew. = 1,3222

NaCl-Lösung 0,9% ccm	CH_2Cl_2-Lösung 10 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	30h
—	3,0	1	0,99	0,117	—	+++	+++
0,5	2,5	1	0,83	0,097	—	++	+++
1,0	2,0	1	0,66	0,078	—	—	+++
1,5	1,5	1	0,50	0,058	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,33	0,039	—	—	++
2,5	0,5	1	0,17	0,019	—	—	+
2,8	0,2	1	0,07	0,008	—	—	—
3,0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XVIII.

3. Versuch mit Chloroform $CHCl_3$.

Frisches Rinderblut.

(2. X. 1919.)

Siedepunkt = 60 bis 62°
Mol. Gew. = 119,39
Spez. Gew. = 1,489

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$CHCl_3$-Lösung 5 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	30h
—	3,0	1	0,56	0,047	+	+++	+++
0,5	2,5	1	0,47	0,039	—	+++	+++
1,0	2,0	1	0,37	0,031	—	++	+++
1,5	1,5	1	0,29	0,024	—	+	+++
2,0	1,0	1	0,19	0,016	—	—	+++
2,5	0,5	1	0,09	0,008	—	—	++
2,8	0,2	1	0,04	0,003	—	—	—
3,0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XIX.

3. Versuch mit Tetrachlormethan CCl_4.

Frisches Rinderblut.

(2. X. 1919.)

Siedepunkt = 76 bis 77°
Mol. Gew. = 153,84
Spez. Gew. = 1,5947

NaCl-Lösung 0,9% ccm	CCl_4-Lösung 0,5 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	30h
—	3,0	1	0,06	0,004	—	++	+++
0,5	2,5	1	0,05	0,0032	—	+	+++
1,0	2,0	1	0,04	0,0026	—	—	+++
1,5	1,5	1	0,03	0,0020	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,02	0,0013	—	—	+++
2,5	0,5	1	0,01	0,0006	—	—	++
2,8	0,2	1	0,004	0,0003	—	—	—
3,0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XX.

3. Versuch mit Äthylenchlorid $\begin{matrix}CH_2Cl\\|\\CH_2Cl\end{matrix}$.

Frisches Rinderblut.

(2. X. 1919.)

Siedepunkt = 83,5°
Mol. Gew. = 98,95
Spez. Gew. = 1,2521

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_4Cl_2$-Lösung 6,8 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	Hämolyse nach 2h	Hämolyse nach 30h
—	3,0	1	0,64	0,065	—	+++	+++
0,5	2,5	1	0,53	0,054	—	+++	+++
1,0	2,0	1	0,43	0,043	—	+	+++
1,5	1,5	1	0,32	0,032	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,21	**0,022**	—	—	++
2,5	0,5	1	0,11	0,011	—	—	—
2,8	0,2	1	0,04	0,004	—	—	—
3,0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XXI.

3. Versuch mit Äthylidenchlorid $\begin{matrix}CH_3\\|\\CHCl_2\end{matrix}$.

Frisches Rinderblut.

(2. X. 1919.)

Siedepunkt = 59°
Mol. Gew. = 98,95
Spez. Gew. = 1,175

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_4Cl_2$-Lösung 3,5 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	Hämolyse nach 2h	Hämolyse nach 30h
—	3,0	1	0,31	0,031	—	++	+++
0,5	2,5	1	0,26	0,027	—	+	+++
1,0	2,0	1	0,21	0,021	—	—	+++
1,5	1,5	1	0,15	0,016	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,10	**0,010**	—	—	++
2,5	0,5	1	0,05	0,005	—	—	—
2,8	0,2	1	0,02	0,002	—	—	—
3,0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XXII.

3. Versuch mit Acetylentetrachlorid $\begin{matrix}CHCl_2\\|\\CHCl_2\end{matrix}$.

Frisches Rinderblut.

(2. X. 1919.)

Siedepunkt = 147°

Mol. Gew. = 167,9

Spez. Gew. = 1,6002.

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_2Cl_4$-Lösung 1,25 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	30h
—	3,0	1	0,15	0,0089	—	+++	+++
0,5	2,5	1	0,125	0,0075	—	++	+++
1,0	2,0	1	0,10	0,006	—	—	+++
1,5	1,5	1	0,075	0,0045	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,05	0,003	—	—	+++
2,5	0,5	1	0,025	**0,0015**	—	—	++
2,8	0,2	1	0,01	0,0006	—	—	—
3,0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XXIII.

1. Versuch mit Trichloräthylen $\begin{matrix}CHCl\\\|\\CCl_2\end{matrix}$.

Meerschweinchenblut.

(6. XI. 1919.)

Siedepunkt = 88°

Spez. Gew. = 1,47

Mol. Gew. = 131,36

NaCl-Lösung 0,9% ccm	C_2HCl_3-Lösung 0,8 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konz. der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl Stalagm. II. nach Traube	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,088	0,0067	52,15	—	—	+
0,5	2,5	1	0,074	0,0056	—	—	—	—
3,0	—	—	—	—	52,09	—	—	—

Tabelle XXIV.

1. Versuch mit Pentachloräthan C_2HCl_5.
Meerschweinchenblut.
(6. XI. 1919.)

Siedepunkt = 159°
Spez. Gew. = 1,6926
Mol. Gew. = 202,26

NaCl-Lösung 0,9% ccm	C_2HCl_5-Lösung 0,1 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konz. der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Tropfenzahl Stalagm. II. nach Traube	Hämolyse nach		
						15′	2h	24h
—	3,0	1	0,0127	0,00063	52,21	—	—	—
0,5	2,5	1	0,0106	0,00052	—	—	—	—
3,0	—	—	—	—	52,09	—	—	—

Die kritische Betrachtung dieser tabellarisch zusammengestellten Versuche zeigt, daß die hämolytische Kraft beim Penta- und Hexachloräthan, sowie den Äthylenderivaten in der höchsten anwendbaren Konzentration nicht zur Geltung kommt. Von den übrigen Körpern wirkt Dichlormethan am schwächsten, Tetrachlormethan am stärksten hämolysierend; dazwischen reihen sich der wachsenden Wirksamkeit entsprechend die beiden Isomeren Äthylenchlorid und Äthylidenchlorid, das Chloroform und Acetylentetrachlorid ein. Vergleichbar sind natürlich nur die Zahlenwerte der Grammoleküle im Liter. In den angestellten 4 Versuchsreihen ergeben sich für die jeweilige Grenzkonzentration der einzelnen Verdünnungen, in der komplette oder wenigstens doch noch einwandfrei als solche kenntliche Lyse auftritt, nur annähernd übereinstimmende Werte. Diese Unterschiede lassen sich wohl hinreichend erklären durch die kaum zu umgehenden Fehler teils der Beobachtung, teils beim Pipettieren. Im mittelbaren Zusammenhange mit diesem Umstande ist die erstrebte Konzentration der angewandten Verdünnungen nicht immer absolut die gleiche. Bei der Beurteilung der eingetretenen Lyse müssen daher notwendig Differenzen entstehen, weil bei den folgenden Versuchen eventuell der nächst höhere oder niedrigere Zahlenwert als im ersten Versuch berücksichtigt werden mußte. Die scheinbare Ungenauigkeit ist belanglos, wenn man erwägt, daß die von mir angewandten Verdünnungen schon in gewisser Weise willkürlich festgelegt sind, indem ich noch dazwischenliegende und eventuell

hämolytisch wirksame Konzentrationen ausgeschlossen und damit von vornherein auf absolute Zahlen verzichtet habe. Diese sind nur relative Größen, dem Vergleich unter sich dienend.

Übersichtstabelle A.

Substanz	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3		Versuch 4		Hämolyt. Zahl (mittlerer Wert)
	Hämolyt. Grenzwert Mol. i. Ltr.	Hämolyt. Zahl	Hämolyt. Grenzwert Mol. i. Ltr.	Hämolyt. Zahl	Hämolyt. Grenzwert Mol. i. Ltr.	Hämolyt. Zahl	Hämolyt. Grenzwert Mol. i. Ltr.	Hämolyt. Zahl	
$CHCl_3$	0,024	1	0,024	1	0,0078	1	0,024	1	1
CH_2Cl_2	0,058	0,42	0,039	0,63	0,039	0,2			0,42
CCl_4	0,003	8,1	0,0013	18,8	0,0006	13			10,5
.....									
$CH_2Cl.CH_2Cl$	0,054	0,45	0,032	0,76	0,022	0,36			0,52
$CH_3.CHCl_2$	0,027	0,9	0,021	1,16	0,010	0,78			0,95
$C_2H_2Cl_4$	0,005	4,9	0,0015	16,3	0,0015	5,2	0,003	8	6
C_2HCl_5							0,0006 (Keine Lyse)		(40)
C_2Cl_6	0,00007 (Keine Lyse)		0,00007 (Keine Lyse)						(348)
.....									
$C_2H_2Cl_2$			0,01 (Keine Lyse)						(2,4)
C_2HCl_3							0,007 (Keine Lyse)		(3,4)
C_2Cl_4			0,0004 (Keine Lyse)						(61)

Die Übersichtstabelle A ist durch ihre Betrachtung ohne weiteres verständlich: sie stellt das Ergebnis meiner Versuche, die äußersten hämolysierend wirkenden molekularen Konzentrationen zusammen. Um die Wirkungsstärke der einzelnen Körper stärker zur Anschauung zu bringen und ihre Vergleichung untereinander zu erleichtern, habe ich die hämolytische Grenzkonzentration des Chloroforms gleich 1 gesetzt und als hämolytische Zahl bezeichnet. Als mittlere Werte für die theoretische Giftigkeit der untersuchten Substanzen lassen sich aus den 4 Versuchen alsdann die in der letzten Spalte der Tabelle aufgeführten relativen Zahlen berechnen. Bei Versuch 3 betrug die Beobachtungszeit 30 Stunden (gegenüber 24 Stunden sonst), woraus die durchgehend geringeren molekularen Konzentrationen

resultieren. Unter sich bleiben diese natürlich vergleichbar. Vergleichsweise geben die eingeklammerten Zahlen beim Penta- und Hexachloräthan und den Äthylenverbindungen die entsprechenden Werte, berechnet aus den angewandten stärksten molekularen Konzentrationen, wieder, falls diese zur Auflösung der roten Blutkörperchen geführt hätten.

In bezug auf das Tetrachloräthan findet sich mit dem Resultat Heffters und Joachimoglus befriedigende Übereinstimmung. Das Tetrachlormethan hingegen erweist sich hämolytisch etwa um das 10fache wirksamer im Gegensatz zu Lehmann, der seine Giftigkeit, allerdings an der Narkose gemessen, nur etwa halb so groß wie beim Chloroform gefunden hatte. Eine Erklärung für diese auffällige Differenz habe ich nicht finden können.

Die hämolytische Unwirksamkeit der Abkömmlinge des Äthylens ist wohl in der geringen Wasserlöslichkeit begründet, die diese Verbindungen für die Untersuchungen nach der eingeschlagenen Methode ungeeignet macht, z. T. scheinen sie aber auch an sich von geringerer Wirksamkeit gegenüber roten Blutkörperchen zu sein.

Übersichtstabelle B.

Substanz	Mol. Gew.	Siedepunkt °C	Cl %	Wasserlöslichkeit pro Liter g	Molek. Grenzkonzentration (mittlere Werte)
Dichlormethan	84,94	40—41	84,5	13,22	0,045
Chloroform	119,39	60—62	89,1	7,445	0,019
Tetrachlormethan . .	153,84	76—77	92,19	0,8	0,0016
Äthylenchlorid . . .	98,95	83,5	71,66	8,51	0,036
Äthylidenchlorid . . .	98,95	59	71,66	4,11	0,019
Acetylentetrachlorid .	167,9	147	84,5	2,0	0,003
Pentachloräthan . . .	202,26	159	87,64	0,17	(0,0006)
Hexachloräthan . . .	236,76	185 (Schmelzpunkt)	89,86	0,01	(0,00007)
Acetylendichlorid . .	96,94	59	73,16	1,25	(0,01)
Trichloräthylen . . .	131,36	88	80,96	1,18	(0,007)
Tetrachloräthylen . .	165,84	121	85,49	0,08	(0,0004)

Die Übersichtstabelle B enthält die Substanzen geordnet nach ihrer Stellung in den homologen Reihen. Auf die Derivate des Methans folgen die des Äthans und Äthylens. Vergleicht

man die physikalischen Konstanten mit der hämolytischen Wirkung (Mole im Liter), so ergeben sich auch hier seit langem bekannte Beziehungen, indem nämlich bei den Substanzen homologer Reihen dem Ansteigen der Molekulargewichte und des Siedepunktes, aber bei gleichzeitiger Abnahme ihrer Löslichkeit in Wasser, die zunehmende Wirksamkeit parallel geht. Eine Unstimmigkeit in bezug auf den Siedepunkt zeigt sich nur bei den Isomeren, Äthylen- und Äthylidenchlorid. Die Zahlen der Chlorprozente sollen die früher erwähnte Beziehung zwischen Wirkung und chemischer Konstitution andeuten.

Im Zusammenhang der physikalischen Eigenschaften mit der pharmakologischen Wirksamkeit habe ich die von Traube gefundenen Beziehungen zwischen Oberflächenspannung wie narkotischer und hämolytischer Kraft für meine Versuche zu verwerten getrachtet. Traube hat bekanntlich, ausgehend von seiner Auffassung der osmotischen Vorgänge der Zellen, im Gegensatz zur Lipoidtheorie Overtons und H. Meyers, dargetan, daß das ursächliche Moment für die Wirksamkeit eines Narkoticums nicht in der Lipoidlöslichkeit der Zellen, als vielmehr in physikalischen Kräften an den Grenzflächen zwischen wäßriger Lösung und Luft, resp. wäßriger Lösung und Lipoid gelegen ist. Diese Kräfte werden hauptsächlich durch die Oberflächenaktivität oder den Haftdruck repräsentiert. Letzterer ist nach ihm identisch mit der physiologischen Wirksamkeit einer Substanz: so daß die Eigenschaft aller indifferenten Narkotica, die Oberflächenspannung des Wassers herabzusetzen, im gleichen Verhältnis wächst, wie die narkotische und hämolytische Kraft.

Zur Prüfung dieser Beziehung bei den untersuchten Körpern suchte ich die Oberflächenspannung der wäßrigen Lösungen nach der Tropfmethode zu bestimmen. Ich benutzte dazu zwei Stalagmometer nach Traube, von denen das eine für Wasser und NaCl-Lösung die Tropfenzahl 18,02, das andere 52,09 Tropfen ergab. Das Ergebnis der stalagmometrischen Versuche ist in den Tabellen I bis VII, XI und XII, XXIII und XXIV enthalten. Wie die oberflächliche Betrachtung lehrt, fügen sich die gewonnenen Tropfenzahlen untereinander harmonisch ein, in dem Sinne, daß der stärkeren Konzentration ein höherer Wert zukommt als der geringeren; in ersterer erweist sich

also der Haftdruck, wie Traube es ausgedrückt hat, als „gelockert", die Oberflächenspannung als erniedrigt. Indessen halte ich es für die Beurteilung der Methode bei den hier untersuchten Substanzen für notwendig, darauf aufmerksam zu machen, daß die notierten Tropfenzahlen mittlere, aus drei nahe zusammenliegenden Resultaten berechnete Werte sind, zu deren Auffindung ich oft erst vielfache, bisweilen 12 bis 15 Versuche anstellen mußte, bis ich dem vorher gewonnenen Nachbarwert sich anfügende Zahlen erhielt. Von Stufe zu Stufe ändert sich die Tropfenzahl erst in der ersten bzw. zweiten Dezimale. Die Tropfendifferenz bei der angewandt stärksten und schwächsten Konzentration beträgt beim Chloroform etwa $^1/_2$ Tropfen, beim stärker capillaraktiven Tetrachloräthan 1,68 und bei dem noch stärker capillaraktiven Äthylenchlorid 2,2 Tropfen. Bei Vergleich der Werte für das Stalagmometer I und II, die etwa im Verhältnis 1 : 3 stehen müssen, habe ich mich überzeugt, daß die mit dem ersteren gefundenen Werte noch etwas zu hoch sind. Die Ablesung und damit die rechnerische Bestimmung leidet ebensowohl unter den kleineren Abmessungen dieses Stalagmometers wie vor allem unter der Capillarinaktivität der untersuchten Substanzen. Bei den übrigen Körpern habe ich mich alsdann darauf beschränkt, die Tropfenzahl der gesättigten Lösungen und ihre eventuelle Differenz gegenüber derjenigen des Wassers zu ermitteln. Die stalagmometrische Methode ergibt für diese Körper, auch für die stark hämolytisch wirkenden, ein negatives Resultat.

Traube[1]) selbst berichtet über stalagmometrische Versuche mit Chloroform und erklärt die auch von ihm zu groß gefundenen Werte der Oberflächenspannung damit, daß „bei Chloroform und anderen derartigen flüchtigen Stoffen aus der Oberfläche wegen des großen Dampfdrucks ständig Substanz in die benachbarte Luft (oder sonstige Phase) diosmiert". Weiterhin sollen „capillaraktive Stoffe wie Chloroform usw., die sich namentlich an den Oberflächen der einzelnen Phasen anreichern, Reaktionen zum Stillstand bringen". Die Richtigkeit

[1]) J. Traube, Theorie der Osmose und Narkose. Arch. f. d. ges. Physiol. **165**, 541; J. Traube, Theorie der Narkose. Arch. f. d. ges. Physiol. **153**, 276.

dieser Hypothesen vorausgesetzt, mußte a priori anzunehmen sein, daß eine wäßrige Lösung von Chloroform und ebenso auch von Tetrachloräthan, das als Narkoticum der Fettreihe ja auch zu den capillaraktiven Stoffen gehören muß, nach dem Durchgange durch ein Stalagmometer überhaupt keine oder eine doch merklich abgeschwächte hämolytische Kraft aufweist gegenüber einer Lösung, die das Stalagmometer nicht passiert hat. Auf Grund dieser Überlegung habe ich Chloroform und Acetylentetrachlorid miteinander verglichen.

Tabelle XXV.

Versuch mit Chloroform. $CHCl_3$.

Meerschweinchenblut.

(6. XI. 19.)

Siedepunkt = 60 bis 62°
Mol. Gew. = 119,39
Spez. Gew. = 1,489

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$CHCl_3$-Lösung 5 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,56	0,047	—	+++	+++
0,5	2,5	1	0,47	0,039	—	+++	+++
1,0	2,0	1	0,37	0,0312	—	+	+++
1,5	1,5	1	0,29	0,0244	—	—	++
2,0	1,0	1	0,19	0,0156	—	—	—

Tabelle XXVI.

Versuch mit Chloroform nach Durchgang durch das Stalagmometer.

Meerschweinchenblut.

(6. XI. 19.)

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$CHCl_3$ Lösung 5 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach 15′	2h	24h
—	3,0	1	0,56	0,047	—	—	++
0,5	2,5	1	0,47	0,039	—	—	—

Tabelle XXVII.

Versuch mit Acetylentetrachlorid $C_2H_2Cl_4$.

Meerschweinchenblut.

(6. XI. 19.)

Siedepunkt = 147°
Mol. Gew. = 167,9
Spez. Gew. = 1,660 02

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_2Cl_4$-Lösung 1,25 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach		
					15′	2h	24h
—	3,0	1	0,15	0,0089	+++	+++	+++
0,5	2,5	1	0,125	0,0075	—	+++	+++
1,0	2,0	1	0,10	0,006	—	++	+++
1,5	1,5	1	0,075	0,0045	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,05	0,003	—	—	+++
2,5	0,5	1	0,025	0,0015	—	—	+
2,8	0,2	1	0,01	0,0006	—	—	—

Tabelle XXVIII.

Versuch mit Acetylentetrachlorid nach Durchgang durch das Stalagmometer.

Meerschweinchenblut.

(6. XI. 19.)

NaCl-Lösung 0,9% ccm	$C_2H_2Cl_4$-Lösung 1,25 : 1000 ccm	Blut 5% ccm	Konzentration der Lösung in Gew.-%	Mole im Liter	Hämolyse nach		
					15′	2h	24h
—	3,0	1	0,15	0,0089	—	++	+++
0,5	2,5	1	0,125	0,0075	—	+	+++
1,0	2,0	1	0,10	0,006	—	—	+++
1,5	1,5	1	0,075	0,0045	—	—	+++
2,0	1,0	1	0,05	0,003	—	—	+
2,5	0,5	1	0,025	0,0015	—	—	—

Die Versuchsanordnung ist den früheren Versuchen analog, nur daß bei dem entsprechenden Gegenversuch die Verdünnungen sofort aus der erst durch das Stalagmometer gegangenen Stammlösung hergestellt wurden. Das Ergebnis ist interessant.

Während beim Chloroformversuch eine Abnahme der Wirksamkeit konstatiert wird, bleibt beim Tetrachloräthan die Wirkung auf rote Blutkörperchen unverändert, gleichgütig, ob die wäßrige Lösung das Stalagmometer passiert hat oder nicht.

Wenn der Siedepunkt auch gut doppelt so hoch ist wie beim Chloroform, und damit der Übertritt von Substanz aus der Grenzschicht in die benachbarte Luft geringer ist (obwohl Siedepunkt und Dampfspannung nicht immer parallel gehen), so bleibt trotzdem die nach der gefundenen Tropfenzahl vorhandene Erniedrigung der Oberflächenspannung doch so auffällig hinter der pharmakologischen Wirkung zurück, daß man hier einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Haftdruck und Wirksamkeit des Stoffes im Sinne Traube nicht allein nicht annehmen kann, sondern geradezu negieren muß.

Zusammenfassung.

1. Die untersuchten Verbindungen verändern das Protoplasma lebender Blutkörperchen derart, daß das Hämoglobin in Lösung geht. Das Ausbleiben der hämolytischen Wirkung beim Penta- und Hexachloräthan, sowie den Derivaten des Äthylens wird mit der geringen Wasserlöslichkeit dieser Substanzen erklärt, die unterhalb der hämolytisch wirkenden molekularen Konzentration gelegen ist.

2. Die hämolytische Wirksamkeit der Verbindungen ist innerhalb der betreffenden homologen Reihe proportional dem steigenden Molekulargewicht, bzw. dem Eintritt von Cl-Atomen ins Molekül. Im Durchschnitt berechnet sich aus den Versuchen die hämolytische Wirksamkeit der Verbindungen wie folgt: CH_2Cl_2 0,42, $CHCl_3$ 1, CCl_4 10,5, $CH_2Cl \cdot CH_2Cl$ 0,52, $CH_3 \cdot CHCl_2$ 0,95, $C_2H_2Cl_4$ 6.

3. Stalagmometrische Versuche, die zur Nachprüfung der Beziehungen zwischen Haftdruck (Oberflächenspannung) und pharmakologischer (hämolytischer) Wirkung angestellt wurden, ergaben negative Resultate.

Die Traubesche Theorie kann demnach auf die hier in Frage kommenden Körper nicht angewandt werden.

Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. Heffter, dem Direktor des Instituts, möchte ich auch an dieser Stelle für die Überlassung der Arbeit und Herrn Priv.-Doz. Dr. Joachimoglu, Assistenten am Pharmakologischen Institut der Universität Berlin, für das gütige Interesse, das er ihr entgegengebracht hat, ergebensten Dank sagen.

Lebenslauf.

Am 5. Januar 1891 wurde ich, Karl Theodor Walther Plötz, evang. Konfession zu Halle-Saale als Sohn des Fabrikanten Carl Plötz geboren. Nach bestandener Reifeprüfung am Luisenstädtischen Realgymnasium zu Berlin wurde ich Ostern 1911 auf der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin bei der medizinischen Fakultät immatrikuliert.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich in Berlin am 25. Juli 1913.

Infolge des Kriegsausbruchs wurde ich November 1914 vom Sanitätsamt des III. A.-K. für das Reservelazarett in Landsberg-Warthe als nicht approbierter assistierender Arzt vertraglich verpflichtet. Am 1. Februar 1916 wurde ich zur militärischen Ausbildung beim Grenadier Regiment Nr. 12 (Prinz Friedrich Karl von Preußen) in Frankfurt-Oder eingezogen und nach Ernennung zum Feldunterarzt am 4. Mai 1916 wiederum zum Reservelazarett in Landsberg versetzt.

Januar 1917 wurde ich dem II./Inf.-Regt. 451 zugeteilt, mit dem ich Ende März ins Feld zog.

Juli 1918 kam ich zur Kriegslazarett-Abteilung 29, von wo aus ich am 1. November 1918 zur Beendigung meiner Studien beurlaubt wurde.

Am 16. Juli 1919 bestand ich die ärztliche Staatsprüfung in Berlin und erhielt mit dem gleichen Tage unter Anrechnung des geleisteten Kriegsdienstes die Approbation als Arzt.

Druck von Oscar Brandstetter, Leipzig.